

①⑨ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

①⑫ **Offenlegungsschrift**
①① **DE 3943242 A 1**

②① Aktenzeichen: P 39 43 242.4
②② Anmeldetag: 22. 12. 89
④③ Offenlegungstag: 28. 6. 90

⑤① Int. Cl. 5:
A 61 K 9/36
A 61 K 9/32
// (A 61 K 9/36, 37:02,
31:52, 31:48, 31:60,
31:425)

DE 3943242 A 1

③⑩ Unionspriorität: ③② ③③ ③①
23.12.88 IT 23075 /88

⑦① Anmelder:
Poli Industria Chimica S.p.A., Mailand/Milano, IT

⑦④ Vertreter:
Wablat, W., Dipl.-Chem. Dr.-Ing. Dr.jur., Pat.-Anw.,
1000 Berlin

⑦② Erfinder:
Poli, Stefano; Moro, Luigi; Fiori, Achille; Natali,
Alberto, Mailand/Milano, IT

⑤④ Vollständiger oder partieller Überzug von pharmazeutischen Wirkstoffen und entsprechende Zusammensetzungen

Die Erfindung betrifft pharmazeutische Zusammensetzungen, in denen der aktive Wirkstoff teilweise oder vollständig mit einem Überzug versehen wird, der aus einem Cellulosederivat oder aus Vinyl-, Acryl- und/oder Methacryl- und/oder Cyanoacryl-Polymerisat oder -Copolymerisat besteht.

DE 3943242 A 1

Beschreibung

Die vorliegende Erfindung betrifft pharmazeutische Zusammensetzungen, bei welchen der aktive Wirkstoff mit einem Überzug versehen wird.

- 5 Es gibt viele Gründe, die es rechtfertigen, einen Wirkstoff oder Zusammensetzungen von Pharmazeutika und Exzipienten völlig oder teilweise zu überziehen: z. B. größere Stabilität gegenüber den Umweltelementen, Überdeckung ungünstiger sinnlich wahrnehmbarer Charakteristika, die Verkleinerung der Pulverisierung von Produkten mit vorteilhaften Auswirkungen auf die Umweltverschmutzung, größere Leichtigkeit der Einnahme des Medikamentes vom Patienten, Vergrößerung der Stabilität des Produktes wegen der geringeren Möglichkeit der Wechselwirkung mit anderen Formulationsanteilen, Modifizierung des Verlaufs der Freilassung des Wirkstoffs aus der pharmazeutischen Form, Modifizierung des Ortes der Wirkstoffaufnahme in Abhängigkeit von der modifizierten Verfügbarkeit der aktiven Substanz längs des Magen-Darmtraktes.

Zu den oben genannten Ergebnissen kann man wie folgt gelangen:

- 15 Durch filmartige Verkleidung der pharmazeutischen Form, z. B. Überzug von Tabletten und Dragees, durch Bildung einer Matrixstruktur, die nicht direkt auf die Oberfläche der Teilchen des Wirkstoffes aufgebracht wird, sondern durch die Kompression einer Mischung des Pharmazeutikums mit entsprechenden Exzipienten erreicht wird, durch Mikroinkapselung des Wirkstoffes mit Hemmsubstanzen gemäß technischer Beschreibungen (Remington's Pharm. Sci., A. R. Gennaro Ed., Mack Publ. U.S.A., 17a Ediz., 1985, Kap. 91, Seiten 1633—1643) wie Coacervasion, Emulsions-Polymerisation, Grenzflächenpolymerisation etc.

- 20 Die chemischen Substanzen, die geeignet sind, um im obigen Sinne als physische Barriere zu fungieren, können natürlichen Ursprungs oder synthetischen oder halbsynthetischen Ursprungs sein.

Beispiele des ersten sind Gelatine, einige Zucker, Bienenwachs und ölige Feststoffe, die sich bei Temperaturen unter 40°C verfestigen, wie Naturgummi, Lacke und andere.

- 25 Zur zweiten Gruppe gehören dagegen die Cellulosederivate wie Hydroxypropylcellulose, Hydroxypropylmethylcellulose, Ethylcellulose, Celluloseacetat-phthalat, Celluloseacetat und andere, Derivate der Acryl- und Methacrylsäure, wie Methacrylate, Methylmethacrylate, Hydroximethylmethacrylate, Hydroxiethylmethacrylate, Cyanoacrylate und andere, und zwar als Polymerisate wie auch als Copolymerisate, Vinylderivate, wie Polyvinylalkohol, Polyvinylpyrrolidon, Polyvinylacetat, Polyvinylacetat-phthalat und andere, und zwar auch als Polymerisate wie auch als Copolymerisate, und andere Verbindungen, die überwiegend Polymere sind, wie Polymilchsäure, Polyglycolsäure, ϵ -Caprolacton, Polyhydroxibuttersäure und andere.

- 30 Die Anwendung jeder dieser Verbindungen bietet Vor- und Nachteile, verbunden mit der Anwendungstechnologie und im Erreichen besonderer Ziele.

- Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung einer Mischung, die aus einem Cellulosederivat und einem Acryl- und/oder Methacryl- und/oder Vinyl-Polymer zusammengesetzt ist in entsprechenden Verhältnissen zum Granulieren eines Pulvers, welches aus einem Wirkstoff oder einer Mischung von mehreren Wirkstoffen mit einem oder mehreren Exzipienten zusammengesetzt ist, um eine oder mehrere typische Aufgaben der Umhüllung zu erreichen, nämlich

- 40 — Überdeckung der Farbe, des Geschmacks und des Geruches der behandelten Verbindungen,
— Verbesserung der Stabilität der behandelten Verbindungen gegenüber den Stoffen in der umgebenden Luft,
— Verbesserung der technologischen Eigenschaften (Dichte, Gleitfähigkeit, Grad der Konsistenz, Status der Agglomeration, Charakteristika der Kohäsion der beschriebenen Substanzen);
— Modifizierung der Eigenschaften der Löslichkeit und der Auflösung der behandelten Substanzen
45 — Modifizierung der Bioverfügbarkeit der Pharmazeutika, die man mit den behandelten Verbindungen wie beansprucht erhalten hat.

- Eine Aufgabe der Erfindung ist auch der Gebrauch der genannten Mischung aus Cellulosederivaten und Acryl- und/oder Methacryl- und/oder Vinylderivaten für die Filmbildung oder Überziehung von Pharmazeutika in Form von Tabletten, Kapseln, Pellets, Pillen, Granulat-Formen, die gemäß technischer Anmerkung durchgeführt werden, wie die Umhüllung in einer Wanne oder im Granulat-Exsiccator mit einem Fließbett.

- 50 Aufgabe der Erfindung ist außerdem der Gebrauch der genannten Mischung aus Cellulosederivaten mit Acryl- und/oder Vinyl- und/oder Methacryl- und/oder Cyanoacrylderivaten für die Mikroinkapselung und die Umhüllung der Kristalle der Wirkstoffe oder der Mischung der Wirkstoffe oder der Mischung des Wirkstoffes mit Exzipienten gemäß den technischen Vorschriften wie Coacervasion, Grenzflächenpolymerisation, Sprühtrocknen und Sprühgefrieren.

- Der Gebrauch dieser Mischung von Polymeren gestattet tatsächlich einige praktische Probleme zu überwinden, die mit charakteristischen Technologien der in Frage stehenden Polymere verbunden sind, und gibt dem Produkt Eigenschaften, welche die einzelnen Polymere nicht besitzen.

- 60 Wenn man eine Copolymer-Mischung des Acryl- oder Methacrylsäureesters (siehe die Handelsmarke Eudragit NE 30D) und einer wäßrigen Dispersion von Ethylcellulose (siehe die Handelsmarke Aquacoat ECD-30) benutzt als Lösung aus Granulat einer Mischung von Pulvern, so kann man die folgenden Vorteile erreichen:

- Hinsichtlich der Verwendung von Eudragit allein annulliert man die Wartezeit bis zur vollständigen Plastifizierung des aufgetragenen Films, ohne Rückgriff auf den Gebrauch von Plastifizierungsmitteln und es erhöht sich die typische Erweichungstemperatur des Copolymers, wodurch es ermöglicht wird, das beschichtete Granulat sofort Operationen unterwerfen zu können, die Reibungswärme erzeugen könnten, Regulierung der Granulatabmessungen mit Apparaturen, die den Experten auf diesem Gebiet bekannt sind als oszillierende Granulatoren oder Granulatoren, die sich mit erhöhter Geschwindigkeit bewegen, ohne daß das Produkt durch eine Fusion des

Copolymerisats verlorengelht und mit einem Nettogewinn an Produktivität durch die Reduktion der Zeit der Bearbeitung des Produktes; Gebrauch von Aquacoat allein erhält man stattdessen eine totale Befreiung vom Pulver oder von der Mischung von Pulvern; die granuliert worden sind, wenige Minuten nach Einbringung in eine wäßrige Flüssigkeit mit saurem pH-Wert, welche die physiologische Umgebung des Magens simuliert und als künstlicher Magensaft bekannt ist.

Die Wichtigkeit einer quantitativen und raschen Verfügbarkeit des Wirkstoffes in der pharmazeutischen Form mit dem Ziel einer völligen Bioverfügbarkeit des Pharmazeutikums ist grundlegend für den Ansatz einer korrekten Dosierung. Die Vereinigung eines Polymers, das sich schnell auflöst, wie Eudragit vom Typ E, welches mit funktionellen basischen Gruppen mit Seitenketten versehen ist unter Umgebungsbedingungen, welche die Protonierung nicht begünstigen, mit einem bei allen Umgebungsbedingungen unlöslichen Polymer, wie Ethylcellulose, erlaubt die Entwicklung eines Films, der keine dauerhaften Lösungen unter Bedingungen von einem pH über 5 ergibt, während in deutlich saurer Umgebung sich ein Einschluß zeigt, der viele Öffnungen aufweist, aus denen das Pharmazeutikum leicht durch Auflösung gewonnen werden kann.

Der Mechanismus, mit welchem das Pharmazeutikum abgegeben wird, ist durch den prozentualen Anteil der beiden verschiedenen Polymere beeinflusst: In einem Film mit überwiegendem Cellulose-Anteil ist der Diffusionsmechanismus der Abgabe bevorzugt, während im Falle einer Acryl- oder Methacryl- oder Vinylkomponente von mehr als 15% die Erosion des Films aufgrund der partiellen Lösbarkeit der oben genannten Komponente die Schnelligkeit bestimmt, mit welcher das Pharmazeutikum verfügbar gemacht wird.

Bei einer entsprechenden Auswahl der zwei Polymerkomponenten gestattet der Film die Art und den Zeitpunkt, zu welchem das Pharmazeutikum freigegeben wird, zu beeinflussen. Kombinationen wie von Hydroxipropylmethylcellulose hoher Viskosität (Methocel E 15) mit Eudragit RL oder auch Ethylcellulose (Ethocel oder Aquacoat) mit Eudragit RL/RS sind sehr nützlich um Pharmazeutika mit verzögerter oder verschobener oder kontrollierter Freigabe zu erhalten, wobei sie durch das Verfahren der Granulierung oder durch Filmbildung direkt auf die pharmazeutische Form nach den bekannten Abläufen aufgebracht sind.

Kombinationen von Methylacrylat-Methylmethacrylat-Copolymerisat (MAMMA) mit Celluloseacetat-phthalat (CAP) oder mit Hydroxipropylmethylcellulose-phthalat, oder die Kombination von Ethylcellulose oder Celluloseacetat mit Eudragit L oder mit Eudragit S oder mit Polyvinylacetat-phthalat können in entsprechenden Zusammensetzungen einen guten magenresistenten Überzug und eine vollständige Freisetzung des Wirkstoffs in Abhängigkeit vom pH-Wert garantieren, und zwar im Mitteltrakt oder am Ende des Verdauungstraktes. Die Verwendung dieser Polymere direkt in Mischung macht auch den Zusatz eines Plastifiziermittels überflüssig, um das Absetzen des Films und die Einheitlichkeit des Überzuges des Substrates zu fördern aufgrund der Verringerung ihrer besonderen und charakteristischen Übergangstemperatur.

Jedoch kann sich der Zusatz eines Plastifiziermittels als nützlich erweisen um einige Merkmale der Beschichtung zu verstärken und eine gezielte Auswahl kann vorgenommen werden in Abhängigkeit von den endgültigen Merkmalen des Produktes. Für eine einfache Überdeckung der sinnlich erfaßbaren Eigenschaften kann man Plastifiziermittel auswählen, die in einer wäßrigen Lösung löslich sind, wie Polyethylenglykol in verschiedensten Polymerisationsgraden, Propylenglykol, Glycerin; um den Widerstand gegenüber dem Eindringen von Wasser zu verstärken kann man Acetylrat-, Diethylphthalat-, Dibutylphthalat- oder Dibutylsebacat-Monoglyceride verwenden.

Triethylcitrat und Triacetin sind weitere Verbindungen, die oft als Plastifiziermittel verwandt werden.

Bei der Formulierung der Überzugsfilme können in jedem Zustand konventionelle Exzipienten eingesetzt werden, wie beispielsweise oberflächenaktive Stoffe, opake oder farbbildende Pigmente, Geschmacksverbesserer, Bakteriostatika, lösliche Farbstoffe und Antischaummittel.

Der prozentuale Anteil dieser Hilfssubstanzen ausgedrückt relativ zum Gesamtinhalt in der festen Substanz des Umhüllungsmaterials ist allgemein weniger als 25 Gew.-%, insbesondere 0,1 bis 15 Gew.-% für Lacke und Farbstoffe, opakisierende Stoffe und Bakteriostatika und Süßstoffe und Geschmacksverbesserer; allgemein, jedoch nicht ausschließlich eingeschlossen sind zwischen 0,01 und 5 Gew.-% für lösliche Farbstoffe und Tensioaktivstoffe; allgemein ist der Anteil für Antischaummittel niedriger 1 Gew.-%.

Als Lösungsmittel zur Aufbringung des Überzuges ist Wasser sicher das aus Kostengründen und wegen der Umweltbelastungen am häufigsten gebraucht. Die Eigenschaften des Überzuges bleiben jedoch unverändert auch beim Gebrauch, insbesondere bei einigen nicht im Handel erhältlichen Polymeren in der Form von Latex, von organischen Lösungen wie Aceton, Ethylalkohol, Isopropylalkohol, Chloroform, Dichlormethan oder Ethylacetat, die einzeln oder in Mischungen in verschiedenen Verhältnissen eingesetzt werden.

Das typische Anwendungsverfahren der Erfindung besteht in der Auswahl des Polymer- oder Copolymerpaares, das am besten geeignet ist zum Erreichen des vorgesehenen Zieles, ausgewählt aus den oben genannten, und in der Formulierung einer Lösung oder einer Suspension, die eine kapillare und gleichmäßige Verteilung leicht macht auf dem zu behandelnden festen Substrat, eventuell unter Verwendung eines herkömmlichen Exzipienten.

Eine typische Überzugslösung oder -Suspension kann somit aus den folgenden fundamentalen Elementen formuliert werden:

- ein oder mehrere Polymerisate oder Copolymerisate von Cellulose, ausgewählt aus der Gruppe der oben genannten Substanzen in Gewichtsprozenten P/V, bezogen auf das Gesamtvolumen der Lösung oder der Suspension, zwischen 0,3% und 33%, vorzugsweise von 1% bis 20%,
- ein oder mehrere Polymerisate oder Copolymerisate von Acryl und/oder Methacryl und/oder Vinyl, ausgewählt aus der Gruppe der oben genannten Substanzen in Gewichtsprozenten P/V, bezogen auf das Gesamtvolumen der Lösung oder der Suspension, zwischen 0,3% und 33%, vorzugsweise von 1% bis 20%.
- ein Lösungsmittel oder eine Mischung von Lösungsmitteln, die untereinander mischbar sind, im Maße der Auflösung oder der homogenen Dispersion der besagten Polymere oder Copolymere und aus den

folgenden zusätzlichen Elementen:

- ein oder mehrere oberflächenaktive Mittel, in Gewichtsprozenten P/V bezogen auf das Gesamtvolumen der Lösung oder der Suspension, vorzugsweise von 0 bis 10%.
- Substanzen zur Geschmackskorrektur, wie Süßstoffe, Mineralsalze oder Aromastoffe, in Gewichtsprozenten P/V bezogen auf das Gesamtvolumen der Lösung oder der Suspension, von allgemein, aber nicht ausschließlich, weniger als 10%.
- Plastifiziermittel in Gewichtsprozenten P/V bezogen auf das Gesamtvolumen der Lösung oder der Suspension, von allgemeinen 2 bis 50%, vorzugsweise 8% bis 33%.
- Farbstoffe in Form von Lacken oder in Form löslicher Pigmente und/oder opakisierende Mittel in Gewichtsprozenten P/V bezogen auf das Gesamtvolumen der Lösung oder der Suspension, von allgemein weniger als 10%, vorzugsweise zwischen 0,01 und 5%.
- Antischaummittel in Gewichtsprozenten P/V bezogen auf das Gesamtvolumen der Lösung oder der Suspension, von allgemein weniger als 3%, vorzugsweise von 0,1 bis 1%.

Die genannte Lösung oder Polymer-Suspension kann zur völligen oder teilweisen Beschichtung fester Substrate von verschiedener Morphologie, Konsistenz und Dimension verwendet werden:

Sie kann zur Beschichtung einzelner Kristalle des Wirkstoffs benutzt werden unter Anwendung typischer Verfahrensweisen für diese Art der Mikroverkapselung oder zur Beschichtung einer Mischung mit einem oder mehreren Wirkstoffen mit anderen Substanzen, die pharmakologisch inert sind in einem Knet- und Granulierungsvorgang, oder auch zur Beschichtung mit einem leichten Polymerfilm von pharmazeutischen Formen, wie Tabletten, Kapseln oder Pellets, wobei man mit Techniken arbeitet, die aus der Filmbildung in einer Wanne oder in einem Exsiccator mit Fließbett bekannt sind.

Im einzelnen kann die Beschichtung eines Pulvers mit Apparaturen durchgeführt werden, die als Knetmaschinen oder Knetmaschinengrulatoren mit Armen bekannt sind und mit Segmenten oder mit rotierenden Flügeln versehen sind oder mit entsprechenden Vorrichtungen zum Zertrümmern von Agglomeraten oder weniger, oder in Vorrichtungen mit dynamischem Fluß, die als Exsiccatoren mit Fließbett bekannt sind: wenn man mit einer derartigen Vorrichtung arbeitet, wird der Vorgang des Beschichtens dadurch erreicht, daß man gießt oder noch besser durch eine Nebeldüse einen leichten Nebel der Lösung oder der Suspension der Granulation oder des Überzuges auf die Masse des Pulvers dispergiert, die durch die Rotation der beweglichen Teile der Apparatur oder durch den laminaren Luftzug im Falle einer Vorrichtung mit Fließbett in Bewegung gehalten wird. Es ist offensichtlich bedeutsam, insbesondere bei der letztgenannten Vorrichtungsart, daß sich die Lösung/Suspension gleichförmig auf der Oberfläche der Pulverkristalle so ausbreitet, daß sie dort nach Abzug des Lösungsmittels als weiche Beschichtung zurückbleibt, die homogen und hinreichend elastisch ist, um die folgenden mechanischen Belastungen zu ertragen, und auch die Reibungen, die durch die folgenden Operationen des Siebens entstehen, oder der Kalibration und gegebenenfalls der Mischung mit anderen Exzipienten. Die so beschichteten Granulate können tatsächlich auch benutzt werden für die Vorbereitung von pharmazeutischen Formen in komplexerer Zusammensetzung: durch Mischung mit anderen Exzipienten können sie in eine Zusammensetzung von oralen Granularen für sofortige Suspensionen oder in unvorbereitete Suspensionen eingebracht werden durch einfache Mischung und/oder spätere Granulation mit den zusammengeführten Verbindungen für die Verteilung in Kapseln oder als Granularen, und zwar direkt oder nach vorangehender Dispersion in Wasser oder in einem entsprechenden Lösungsmittel, durch Mischung mit einem Gleitmittel und zersetzenden Verbindungen, die später verpreßt werden zur Erzielung von monodosierte pharmazeutischen Formulierungen für die orale Applikation und mit erhöhter Kohäsion.

Die vorliegende Erfindung findet auch Anwendung bei der Beschichtung von festen pharmazeutischen Formen, wie z. B. einfachen Tabletten, Kapseln und Pellets. Auch in diesem Fall ist es die Aufgabe, durch Aufbringen des Beschichtungsfilms die Auswahl der Polymerpaare festzulegen in ihren wechselseitigen Anteilen in der Zusammensetzung der Lösung/Suspension, die für den gewählten Überzug benutzt wurden in Abhängigkeit von der Leistung, die erreicht werden soll. Es ist klar, daß beispielsweise bei Kombination von Ethylcellulose/Eudragit L, sofern in der Mischung das erste Polymer überwiegt, die Ziele der Arbeit sich auf das Erreichen eines Produktes mit verzögerter Abgabe richten direkt infolge einer Phase der therapeutischen Trägheit proportional zur Zeit der Magenentleerung, während bei einem quantitativen Überwiegen des zweiten Copolymers nur eine gute Magenresistenz erreicht würde. Wenn man analog als Beispiel das Paar der Polymere oder Copolymere Methylacrylat-, Methylmethacrylat-/Hydroxipropylmethylcellulose von mittlerer Viskosität nimmt, so würde ein klares Überwiegen des ersten Bestandteils eine Verbesserung eines Retard-Produktes mit deutlichen Merkmalen der Bioadhäsivität bewirken, während ein Gewichtsverhältnis klar zu Gunsten des zweiten Polymers einen Effekt erzeugen würde, der etwas mehr wäre als eine einfache Überdeckung der sinnlich wahrnehmbaren Eigenschaften des Substrates.

Der Vorgang des Beschichtens der festen pharmazeutischen Formen kann durch bekannte Techniken vervollkommen werden, wobei Apparaturen benutzt werden, die inzwischen traditionell geworden sind, darunter die verschiedenen Typen von Wannen oder Exsiccatoren mit Fließbett. Mit beiden Arten von Vorrichtungen kann man wäßrige oder organische Lösungen benutzen: da viele der oben genannten Polymere in wäßrigen Lösungen unlöslich sind, muß man, um eine homogene Dispersion der polymeren Substanzen anzuwenden sich auf den Gebrauch von Laticis beschränken, d. h. von mikroskopischen oder submikroskopischen Dispersionen, die man durch die weit fortgeschrittene Technik der Homogenisation erhält. Solche Laticis lassen sich bei Pseudolösungen anwenden, die makroskopisch homogen sind, von unlöslichen Substanzen, wobei die Herstellungskosten nicht erhöht werden auf Kosten der Rückgewinnung und des Niederschlagens der organischen Lösungsmittel. Erfindungsgemäß können praktisch alle Arten der bekannten Wirkstoffe verwandt werden. Beispiele der Klassen der Wirkstoffe, die man vorteilhaft anwenden kann, sind Verbindungen mit entzündungshemmenden, bronchodilato-

rischen, antispastischen, vasokonstriktiven, positiv inotropen, negativ inotropen, antipyretischen, antibiotischen, immuno modulierenden, antineoplastischen, analgetischen, mucolytischen, antiaciden, vasodilatorischen oder antithrombotischen Eigenschaften.

Besonders bevorzugt ist die Verwendung folgender Wirkstoffe: Mutterkornalkaloide und deren Derivate, Thiapropensäure, Theophyllin, Paracetamol, Lysinacetylsalicylat, Argininthiazolidin carboxylat, Ambroxoltheophyllinacetat, Carbocystein, Sobrerol, Diclofenac, Aminophyllin, N(1-Pyroglutamoyl)-thiazolidin-4-carbonsäure, L-Pyroaminoadipyl-leucylprolinamid (RGH 2202).

Die nachfolgenden Beispiele erläutern die Erfindung ohne deren Umfang zu beschränken.

Beispiel 1

In einem Mischgerät befinden sich die folgenden Pulvermengen:

Thiopropensäure	9 kg
Natriumchlorid	1,2 kg
Natriumsaccharin	0,9 kg
Mannit	4,5 kg

Sie werden bis zur Homogenität vermischt.

Zu der Mischung, die in Bewegung gehalten wird, wird eine polymere Dispersion eingesprüht, die erhalten wurde aus einer Lösung von 180 g Natriumdiethylsulfosuccinat in 720 ml Wasser, wozu anschließend 800 g Acrylester- und Methacrylester-Copolymerisat hinzugefügt werden, die unter der Handelsmarke Eudragit NE 30 D bekannt ist und 1,6 kg wäßrigen Latex von Ethylcellulose, bekannt unter dem Handelsnamen Aquacoat ECD-30.

Wenn die Phase des Spritzens der Überzugssuspension beendet ist, homogenisiert sich das Gemisch durch starke Bewegung und das Granulat wird geordnet, indem es durch ein Sieb mit 2 mm großen Öffnungen gegeben wird.

Das Granulat wird in einem Luftzug von 40°C getrocknet bis man einen Restfeuchtigkeitsgehalt erreicht hat, der 3% nicht überschreitet, und man führt das getrocknete Granulat durch ein Sieb mit entsprechenden Dimensionen.

Das Granulat bietet eine gute Abdeckung des bitteren und stechenden charakteristischen Geschmacks von Thiopropensäure.

Beispiel 2

550 g des überzogenen Granulats, das gemäß obiger Beschreibung erhalten wurde, werden mit folgenden Exzipienten vermischt:

Pfefferminzaroma	50 g
Ammoniumglycerinat	20 g
kolloide Kieselerde	8 g
Saccharose	2,372 kg.

Man erhält ein Granulat im Gemisch mit Pulver, das leicht in einheitliche Dosen von 3 g eingeteilt werden kann, indem man mit industriellen Kuvertiervorrichtungen arbeitet. Der Geschmack des Granulats bei Auflösung in wenig kaltem Wasser ist deutlich süß und aromatisch. Die Schnelligkeit der Auflösung in künstlichem Magensaft gleicht praktisch einem Granulat analoger Zusammensetzung, das erhalten wird, indem das Pulver mit Zuckersirup granuliert wird, oder auch mit dem Polymerpaar Eudragit NE 30D/Aquacoat ECD-30.

Beispiel 3

6,7 kg des Granulats, das gemäß obiger Beschreibung in Beispiel 1 erhalten wurde, werden in einen Mischgranulator mit rotierenden Schaufeln gegeben mit 600 g Pfefferminzaroma, 240 g Ammoniumglycerinat und 28 kg raffiniertem Zucker und vermischt mit 1 kg Sirup zu 60%. Am Ende der Benetzung wird eine Zerschlagung durchgeführt, um eventuell aufgetretene Agglomerate zu zerschlagen, worauf das Granulat bis zu einer Restfeuchte unter 2% getrocknet wird.

Nach dem Sieben durch ein Sieb mit geeigneter Dimension, wird das Granulat in einzelne Dosen von 3 g geteilt, wobei Kuvertiervorrichtungen zu erhöhter Produktivität eingesetzt werden.

Der Geschmack des Granulats nach Auflösung in wenig Wasser ist deutlich süß und aromatisch. Damit ist das Ziel einer wirksamen Überdeckung des bitteren und scharfen Geschmacks des aktiven Wirkstoffes erreicht.

Beispiel 4

3 kg Thiopropensäure-Tabletten werden in eine Wanne gegeben und gemäß technischer Beschreibung mit einem Film beschichtet aus einer Lösung mit folgenden prozentualen Anteilen:

DE 39 43 242 A1

Eudragit L 30D	32%
Aquacoat ECD-30	8%
PEG 6000	1,2%
Dibutylphthalat	0,1%
Antischaumemulsion	0,1%
gereinigtes Wasser q.b. auf	100%.

Am Ende der Filmbeschichtung haben die Tabletten den Test der Magenresistenz überstanden, wenn sie für 2 Stunden in einer Lösung mit einem pH-Wert 1,2 (künstlicher Magensaft) bei einer gleichbleibenden Temperatur von 37°C +/– 1°C unverändert bleiben. Die gleichen Tabletten lösen sich innerhalb von 60 Minuten in einem Puffer bei einem pH-Wert 6,8 (künstlicher Darmsaft) auf.

Beispiel 5

2 kg Dihydroergochristinmethansulfonat mit 13 kg inerten Exzipienten werden in eine Überzugslösung der folgenden prozentualen Zusammensetzung getaucht:

— Ethylcellulose-Latex (bekannt unter der Handelsmarke Aquacoat ECD-30)	48%
— Latex aus Acrylester- und Methacrylester-Copolymerisat (bekannt unter der Handelsmarke Eudragit NE 30D)	24%
— oberflächenaktives ionisches Mittel	3%
— gereinigtes Wasser	25%

bis die richtige pastenartige Konsistenz erreicht ist.

Die Paste wird granuliert unter Maschen von 1,2 mm Öffnung und bis zu einem verbleibenden Feuchtigkeitsgehalt unter 3% getrocknet.

Das getrocknete Granulat wird abschließend über einem Stahlsieb mit geeigneten Dimensionen geordnet, wonach es mit geeigneten Exzipienten vermischt und in Einheitsdosen geteilt wird entsprechend einem Wirkstoffinhalt von 20 mg, und zwar mit Verschlussstopfen mit Durchbohrungen geeigneter Dimensionen.

Die Verschlussstopfen werden auf einen Flacon gesetzt, der 7 ml einer wäßrigen Lösung enthält, welche aromatisiert und mit Süßstoff versetzt ist, gepuffert auf einen pH-Wert über 5. Durch Perforation des Verschlussstopfens mit einer Schneidemaschine wird das Granulat in der flüssigen Lösung dispergiert und bildet eine unvorbereitete Suspension von angenehmen Geschmack, wobei der sehr bittere Geschmack des Alkaloids, welches den aktiven Wirkstoff darstellt, durch den Film, der während der Granulation aufgebracht wurde, völlig verdeckt wird.

Die Menge des aktiven Wirkstoffes, die in der flüssigen Lösung aufgelöst wird, beträgt 2 Minuten nach der Neubildung weniger als 1% der Dosis, während nach 5 Minuten dieser Prozentsatz bis auf 1% steigt.

Ungeachtet der Unlöslichkeit des Wirkstoffes in Wasser, die durch die Anwesenheit des Überzugsfilms erreicht wird, ist die Bioverfügbarkeit des Produktes nicht geändert, wenn man berücksichtigt, daß das Produkt den folgenden Auflösungsverlauf in künstlichem Magensaft hat:

Zeit (Minuten)	5	10	20	30
% aufgelöst	61 +/– 16	81 +/– 12	93 +/– 7	100 +/– 3

Beispiel 6

Nach dem Verfahren gemäß Beispiel 5 wird eine gleiche Menge von Nicergolin als Wirkstoff anstelle von Dihydroergochristin eingesetzt. Die erhaltenen Ergebnisse bezüglich Genießbarkeit und Auflösung entsprechen denjenigen des Dihydroergochristins.

Zeit (Minuten)	5	10	20	30
in künstlichem Magensaft	100%	100%	100%	100%
in künstlichem Darmsaft	—	—	—	3,2%

Beispiel 7

650 g Granulat, das gemäß der Beschreibung in Beispiel 5 erhalten wurde, wobei jedoch die Menge des Polymers verdoppelt wurde, werden mit 10 g Magnesiumstearat vermischt und einem Druck ausgesetzt mit einer rotierenden Druckmaschine mit Stempeln von 10 mm Durchmesser.

Man erhält Tabletten mit einem Einheitsgewicht von 330 mg, die 20 mg des Wirkstoffs enthalten, mit einer Härte von 4 Kp, und die sich in Wasser in ca. 15 Minuten auflösen.

DE 39 43 242 A1

Bei einer vollständigen Auflösung in dieser Zeit ist der Auflösungsverlauf, den man mit der Vorrichtung 2 der USP XXI erhält, wie folgt:

Zeit (Minuten)	15	30	60
% aufgelöst	40,0	68,7	96,1

5

Aus den oben ausgeführten Daten kann man die Gegenwart eines partiellen Überzugs des Wirkstoffes entnehmen, der auch eine Verminderung der Schnelligkeit der Abgabe bewirkt. Tatsächlich erreicht der Auflösungsverlauf, den man unter den gleichen Bedingungen eines Experiments erreicht bei einer einfachen Tablette, die keinen Überzugsfilm aufweist auf dem Granulat, 90% der Auflösung in 10 Minuten.

10

Beispiel 8

15

200 g Ambroxol-Theophyllinacetat werden mit 250 g inertem Exzipients und 10 g Natriumsaccharin vermischt.

Die Mischung wird in eine Paste überführt mit einer wäßrigen Suspension aus

20

Methylacrylat-Methylmethacrylat-Latex (MAMMA)	25% P/V
Hydroxypropylmethylcellulose	2,5% P/V
Carboxyvinylpolymer	0,5% P/V
Aluminiumlack	0,5% P/V
PEG 6000	1,25% P/V

25

Nach der Granulation, der Trocknung und dem Sieben werden dem Granulat inerte Exzipienten hinzugesetzt und es wird in einzelne Dosen unterteilt, die einem Inhalt von 100 mg des Wirkstoffes entsprechen.

Der Auflösungstest in künstlichem Magensaft gibt die Möglichkeit zur Feststellung, daß 100% des aktiven Wirkstoffes innerhalb von 15 Minuten verfügbar sind.

30

Beispiel 9

Zu 484 g Granulat, welches gemäß Beispiel 8 hergestellt, getrocknet und gesiebt worden war, wurden 6 g Magnesiumstearat hinzugefügt.

35

Nach der Mischung wurde das Granulat mit Stempeln von 11 mm Durchmesser zu einem Einheitsgewicht von 490 mg verdichtet.

Man erhält mit einer Härte von mehr als 6 Kp. Ungeachtet der Auflösungsgeschwindigkeit von ca. 30 Minuten haben die Tabletten das folgende Auflösungsverhalten im künstlichen Magensaft mit dem Apparat 2 USP XXI gezeigt:

40

Zeit (Minuten)	15	30	60	120
% aufgelöst	12,2	35	44	58

45

Beispiel 10

100 g L-Pyroaminodipil-leucyl-prolinamid (RGH 2202) werden mit 1,35 kg inerten Exzipienten vermischt und bis zu einer pastenartigen Konsistenz in eine Überzugssuspension der folgenden prozentualen Zusammensetzung getaucht:

50

— Ethylcellulose-Latex (Susp. von 30 Gew.-%)	40%
— Acrylester-Methacrylester-Copolymerlatex (Susp. von 30 Gew.-%)	45%
— Natriumsaccharin	3%
— gereinigtes Wasser	12%

55

Die Knetmasse wird über einem Stahlsieb mit Sieböffnungen von 1,2 mm granuliert und getrocknet bis auf einen Feuchtigkeitsgehalt von maximal 3%. Das getrocknete Granulat wird abschließend über ein Stahlsieb mit geeigneter Dimension gegeben und mit geeigneten Exzipienten vermischt, bevor es in Einheitsdosen geteilt wird. Man erhält eine Mischung von leichter Verteilung, die bei Auflösung in Wasser keinerlei unangenehmen Geschmack aufweist.

60

400 g Paracetamol werden mit 30 g kleingranulierter Cellulose und 20 g Maisstärke vermischt und anschließend granuliert zusammen mit einer Lösung, die aus folgenden prozentualen Bestandteilen zusammengesetzt ist:

65

Polyvinylpyrrolidon	1,14%
Ethylcellulose-Latex	74,6%
Acrylester-Methacrylester-Copolymerlatex (Eudragit RS 30D)	1,14%
Hydriertes Rizinusöl	13,6%
Diethylphthalat	6,9%
Stearinsäure	0,35%
Magnesiumstearat	22,27%

Nach der Austrocknung und dem Sieben wird das Granulat zu einem Einheitsgewicht von 550 mg komprimiert. Man erhält Tabletten mit leichter Abgabe, die im künstlichen Darmsaft vom pH-Wert 6,8 das folgende Auflösungsverhalten zeigen:

Zeit (Stunden)	0,5	1	2	4	6	8	12
% aufgelöst	7,6	12,6	20,1	32,8	44,9	52,9	63,7

Patentansprüche

1. Pharmazeutische Zusammensetzungen, die ein festes Substrat enthalten, das einen oder mehrere aktive Wirkstoffe enthält, gegebenenfalls in Mischung mit herkömmlichen Exzipienten, **dadurch gekennzeichnet**, daß das genannte feste Substrat ganz oder teilweise mit einer Mischung von wenigstens einem Cellulosederivat und mindestens einem Vinyl-, Acryl- und/oder Methacryl- und/oder Cyanoacryl- Polymerisat oder -Copolymerisat überzogen ist.

2. Zusammensetzungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Cellulosederivate unter Hydroxipropylcellulose, Hydroxiethylcellulose, Hydroxipropylmethylcellulose, Carboxymethylcellulose, Ethylcellulose, Celluloseacetat, Celluloseacetatphthalat, Hydroxipropylmethylcelluloseacetat-phthalat, Carboxyethylcellulose, Hydroxipropylcelluloseacetat, Hydroxypropylcelluloseacetat-phthalat ausgewählt sind.

3. Zusammensetzungen nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Vinyl-, Acryl- oder Methacryl-Polymerisate oder -Copolymerisate aus Polymethylacrylat, Polymethylmethacrylat, Polymethylacrylat-methylmethacrylat, Polyvinylalkohol, Polyvinylacetat, Polyvinylacetat-phthalat und Polyvinylpyrrolidon ausgewählt sind.

4. Zusammensetzungen nach Anspruch 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß das verwendete Cellulosederivat ein Ethylcellulose-Latex ist.

5. Zusammensetzungen nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das verwendete Polyacrylderivat ein Copolymerlatex aus Estern der Acryl- oder Methacrylsäure ist.

6. Zusammensetzungen nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Cellulosederivat und das Vinyl-, Acryl- und/oder Methacryl-Polymerisat bzw. -Copolymerisat in einem Gewichtsverhältnis von 1 : 10 bis 10 : 1 vorhanden sind.

7. Zusammensetzungen nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß das Cellulosederivat und das Vinyl-, Acryl- und/oder Methacryl-Polymerisat bzw. Copolymerisat in einem Gewichtsverhältnis von 1 : 3 bis 3 : 1, vorzugsweise im Verhältnis 1 : 3 vorhanden sind.

8. Zusammensetzungen nach einem der vorstehenden Ansprüche in der Form von Tabletten, Kapseln, Granulaten und unvorbereiteten Suspensionen.

9. Zusammensetzungen nach einem der vorstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Gewichtsverhältnisse zwischen Cellulosederivat und/oder Vinyl- und/oder Acryl- und/oder Methacryl-Polymerisat bzw. -Copolymerisat so gewählt sind, daß eine verzögerte Abgabe des aktiven Wirkstoffes erreicht wird.

10. Zusammensetzungen nach einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß der aktive Wirkstoff aus einer Verbindung mit entzündungshemmenden, bronchodilatatorischen, antispastischen, vasokonstriktiven, positiv inotropen, negativ inotropen, antipyretischen, antibiotischen, immunomodulierenden, antineoplastischen, analgetischen, mucolytischen, antiaciden vasodilatatorischen oder antithrombotischen Eigenschaften besteht.

11. Zusammensetzung nach Anspruch 10, dadurch gekennzeichnet, daß der aktive Wirkstoff ausgewählt wird aus der Gruppe von Mutterkornalkaloiden und deren Derivaten, Thiapropensäure, Theophyllin, Paracetamol, Lysinacetylsalicylat, Argininthiazolidincarboxylat, Ambroxoltheophyllinacetat, Carbocystein, Sobrerol, Diclofenac, Aminophyllin, N(1-Pyroglyutamoyl)-thiazolidin-4-carbonsäure und L-Pyroaminoadipyl-leucyl-prolinamid (RGH 2202).

12. Verfahren zur Herstellung der Zusammensetzungen nach Anspruch 1 bis 11, gekennzeichnet, durch die aufeinander folgenden Schritte

a) Mischen des aktiven Wirkstoffs oder einer Mischung von Wirkstoffen mit Exzipienten,

b) Kneten und Granulieren der Mischung gemäß Punkt a) mit einer Lösung oder Latex-Suspension, die aus einer Mischung eines Cellulosederivats und eines Vinyl-, Acryl- und/oder Methacryl- und/oder Cyanoacryl-Polymerisats bzw. -Copolymerisats gebildet ist,

c) gegebenenfalls Mischen des Granulats mit weiteren Exzipienten, Verdünnungsmitteln, Geschmacksstoffen, Fließmitteln, Hygrostatika und Aromastoffen.

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.